

LES INTOXICATIONS

PAR LE

BROMURE DE MÉTHYLE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le 1941

PAR

V. A. PALACCI

né le 31 Décembre 1915

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	MM. les Professeurs	
	ROGER, <i>Président</i>	
Examineurs de la Thèse	}	VIOLE
		PAILLAS
		RECORDIER
		} <i>Assesseurs</i>

Imprimerie du Sémaphore - Marseille

1941

LES INTOXICATIONS

PAR LE

BROMURE DE MÉTHYLE

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

LES INTOXICATIONS

PAR LE

BROMURE DE MÉTHYLE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le 1941

PAR

V. A. PALACCI

né le 31 Décembre 1915

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	{	
		ROGER, <i>Président</i>		
		VIOLLE		
		PAILLAS		
		RECORDIER		<i>Assesseurs</i>



Imprimerie du Sémaphore - Marseille

1941

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : F. MERCIER

Doyen Honoraire de la Faculté : M. IMBERT

**Professeurs Honoraires de la Faculté : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, AUBARET, COTTE**

Chargé de Cours Honoraire de la Faculté : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

Professeurs

Anatomie	MM. CORSY.
Anatomie pathol. et Pathologie expérim...	CORNIL.
Bactériologie	ROUSLACROIX.
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEL.
Chimie médicale	ROCHE.
Clinique chirurgicale	FIOLLE.
Clinique chirurgicale	BOURDE.
Clinique exotique	HECKENROTH.
Clinique des maladies nerveuses	ROGER.
Clinique médicale	AUDIBERT.
Clinique médicale	MATTEI.
Clinique médicale	MONGES.
Clinique médicale infantile	GIRAUD.
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE.
Clinique ophtalmologique	JAYLE.
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND.
Clinique urologique	CHAUVIN.
Histoire naturelle	GABRIEL.
Histologie	ROMIEU.
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE.
Médecine légale	MOSINGER.
Parasitologie	JOYEUX.
Pathologie chirurgicale	MOIROUD.
Pharmacodynamie et matière médicale	F. MERCIER.
Pharmacie	VIGNOLI.
Physiologie	MALMEJAC.
Physique	CHEVALLIER.
Thérapeutique	POINSO.
Stomatologie (Professeur sans chaire)	***

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	VIGNE.
-------------------------------	--------

Agrégés en exercice

MM. SAUTET	MM. FIGARELLA	MM. PAILLAS
DUBOULOZ	ARNOUX	AUDIER
BERTHIER	CHOSSON	DOR
BALANSARD	DELPHAUT	RECORDIER
BRAHIC	R. IMBERT	SALMON

Agrégés libres

M. QUINTARET

M. PIERI

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	M. DERRIEN
-----------------------	------------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM. SALMON.
Chimie minérale	ARNOUX.
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT.
Médecine opératoire	DOR.
Microbiologie	BOYER.
Neuro-Chirurgie	ARNAUD.
Obstétrique	CHOSSON.
Pharmacodynamie aux Pharmaciens	DELPHAUT.
Psychiatrie	ALLIEZ.
Toxicologie	GUILLOT.



A MON PERE

ET

A MA MERE

Auxquels je doit tout, je dédie ce modeste travail, avec tout mon amour et ma reconnaissance.

*A tous mes professeurs
de la Mission Laïque française du Caire,
ma sympathie et mes remerciements*

*A mes conférenciers,
ma sympathie et mes remerciements*

(SIGUIER, SAUTIER, BLOCH, BENASSY, SWOB)

A MES MAITRES DE STAGE HOSPITALIER

MM. LES PROFESSEURS :

CLERC
CUNEO
LENORMAND
MONDOR

ET A M. LE MÉDECIN DES HÔPITAUX

LOUIS RAMOND

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE DOCTEUR

CHIRURGIEN DES HOPITAUX DE PARIS SORREL

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND LEMAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MADURO

TOUTE MA GRATITUDE ET MON DEVOUEMENT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Qui a bien voulu m'inspirer cette thèse et
en accepter la présidence.

MES REMERCIEMENTS ET MA RECONNAISSANCE

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

INTRODUCTION

Nombreux sont ceux, qui même parmi les médecins, ignorent tout du bromure de méthyle ; cela tient à l'emploi exclusivement industriel du bromure et à la rareté des accidents observés.

A l'occasion du cas extrêmement intéressant étudié dans le Service de Monsieur le Professeur Roger ; il nous a semblé qu'on pourrait en reprendre l'étude, afin surtout de mieux synthétiser les faits cliniques au point de vue neurologique.

Absorbé par les poumons, la bromure de méthyle ne donne en effet, qu'une symptomatologie nerveuse, d'aspect polymorphe, d'évolution capricieuse.

Nous allons donc entreprendre l'examen des troubles causés par l'intoxication, après avoir fait un rappel historique de la question et donné quelques explications sur la nature, l'usage de ce corps.

Enfin nous terminerons en résumant les recherches scientifiques anatomiques expérimentales et toxicologiques, que les intoxications par Br CH_3 ont suscitées.

HISTORIQUE

Les premières intoxications par le Br CH₃ furent décrites par des auteurs allemands qui les observèrent chez des ouvriers chimistes, lors de la préparation de l'antipyrine.

Schüller, le premier, en 1899, publia trois cas mais leur étiologie fut contestée par la suite.

Jaquet, en 1901, reprit les observations de Schüller et étudia la question tant du point de vue clinique qu'expérimental.

Bing, en 1910, essaya de classer les différents cas suivant leur gravité.

Depuis, les observations se succédèrent et 27 cas dont 5 douteux furent décrits jusqu'en 1930; c'est ainsi que Goldschmid et Kühn, Rohrer, Löffler et Rutimeyer firent connaître des cas mortels, avec recherches anatomiques et toxicologiques.

En langue française, en dehors du travail suisse de De Morsier et Steinmann (*Revue suisse des accidents du travail* 1936, n° II) nous ne trouvons que la communication de Cade et Mazel (*Bull. soc. méd. Hôp. Paris* 1923).

Mais depuis ces dernières années les cas se sont multipliés du fait du plus grand usage du Br CH₃, surtout dans l'industrie des extincteurs d'incendie où le bromure de méthyle a remplacé le tétrachlorure de carbone.

Tietze en Allemagne, Dupoir, Fabre et Layani, en France, donnèrent des descriptions détaillées qui furent à l'origine de la thèse de Bertin (*Paris* 1937).

NOTIONS PHYSICO-CHIMIQUES SUR LE BROMURE DE METHYLE

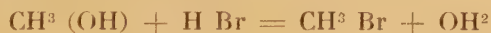
Le Bromure de méthyle est le produit halogéné de substitution de la série aliphatique. Il est plus rarement désigné sous les noms de monobrométhane ou d'éther méthylbromique, sa formule est $\text{CH}_3 \text{ Br}$.

A. — PREPARATION

1°) On l'obtient par exemple, en faisant agir le sulfate de méthyle sur une solution aqueuse bouillante de bromure de potassium.



2°) Un autre procédé consiste à faire agir l'acide bromhydrique sur l'alcool méthylique



B. — PROPRIETES

Le corps a pour point d'ébullition $4^{\circ}5$; c'est dire qu'il est gazeux à la température ordinaire, mais facilement liquéfiable. C'est alors un liquide incolore, d'odeur éthérée, pouvant être rendue plus pénétrante par des impuretés.

Dans une éprouvette son évaporation est retardée par suite du refroidissement qui résulte de sa vaporisation.

Solubilité: 6 à 10 gr. de Br CH_3 sont solubles dans 1 litre d'eau. Beaucoup plus grande est la solubilité dans l'alcool, qui en absorbe 14 fois son volume.

Br CH_3 ne s'enflamme qu'à hautes températures et en présence d'un excès d'oxygène.

C. — UTILISATIONS

Elles sont essentiellement industrielles.

a) Dans la fabrication des couleurs. Notamment dans les couleurs à l'aniline.

b) Dans la fabrication de l'antipyrine.

Br CH_3 sert à méthyler la pyrazolone.

C'est là son majeur emploi, et la plupart des cas rapportés d'intoxication par Br CH_3 , concernent des ouvriers de cette industrie. L'accident se produit insidieusement par suite de fuite des tuyauteries. En plein air les accidents sont beaucoup plus rares. Aussi a-t-on tendance à substituer l'iodure au bromure de méthyle dans la méthylation de la pyrazolone.

c) Dans l'industrie du froid.

d) Dans les extincteurs d'incendie.

Le $\text{CH}_3 \text{Br}$ est en effet un puissant extincteur d'incendie; cette propriété découle du fait de sa grande volatilité, entraînant un grand abaissement de température.

M. Kohn-Abrest fit un rapport à ce sujet, pour l'Aéronautique, et depuis le Br CH_3 a remplacé le tétrachlorure de carbone.

Le dispositif des appareils est d'ailleurs des plus simples. Un réservoir contient le liquide dont l'évaporation assure la mise sous pression. Un dé clic suffit à soulever un clapet qui assure l'étanchéité.

Dans les avions, des tuyaux conduisent le Br CH_3 du réservoir vers les moteurs des ailes. Le dé clic se fait soit à volonté du pilote, soit automatiquement par fonte d'un fusible.

Dans le commerce, le Br CH_3 est livré sous pression dans de grandes bombes comme l'oxygène et l'air liquide.

*OBSERVATIONS DE M. LE PROFESSEUR ROGER
ET DE MM. LES DOCTEURS GASTON ET PIERRON*

Bl..... Robert, 30 ans, entre le 12 février 1941 dans le service de M. le Docteur Gaston, pour coma et crises convulsives. On apprend alors que cet ouvrier avait travaillé normalement jusqu'à 18 heures, puis s'était plaint, vers 20 heures, de céphalées violentes, avait présenté des vomissements abondants et répétés, éprouvé de l'angoisse avec sensation de mort imminente, perdu progressivement conscience, et, à 20 heures, était entré dans un coma complet.

Il nous est en même temps signalé que, dans la matinée et l'après-midi, il avait, et c'était la première fois, travaillé dans un local imparfaitement aéré au remplissage et à la vérification d'appareils extincteurs d'incendie au bromure de méthyle. Deux autres personnes ayant travaillé avec lui, l'une avait présenté des céphalées, l'autre n'avait nullement été incommodée.

Les antécédents de ce sujet sont, au point de vue héréditaire ou acquis, indemnes de toute tare.

Au moment de son arrivée à l'hôpital de la Conception, vers 23 heures, notre malade est toujours dans un coma avec stertor, vomissements bilieux, sans troubles sphinctériens. Il est en résolution musculaire complète, mais on est de suite frappé par l'existence de mouvements anormaux extrêmement marqués aux membres supérieurs: ce sont des secousses cloniques intenses à type de décharges symétriques et synchrones, se répétant à des intervalles rapprochés, et accompagnés de

contractures et d'hypertonie marquée, tous ces symptômes prédominant nettement à droite. Les réflexes sont vifs et égaux des deux côtés. On ne note pas de déficit pyramidal net des membres inférieurs, qui ne présentent en tout cas pas de clonus, ni de Babinski. A la face, il existe un nystagmus spontané vers la droite. L'examen somatique est négatif.

Dans les urines, on trouve des traces d'albumine; dans le sang, azotémie, glycémie, numération et formule leucocytaire sont normales. La réaction de Wassermann y est négative, comme dans le liquide céphalo rachidien, dont l'examen cytoalbuminique est également normal.

Ce n'est que le troisième jour que le malade sort du coma, et que la conscience d'abord, puis la mémoire réapparaissent, mais avec une amnésie complète concernant les prodromes et le début de la maladie. Il a, à ce moment, de l'achoppement de la parole, et une démarche incoordonnée, ataxique.

La vue est bonne, sans amblyopie. L'examen du fond d'œil présente un aspect curieux: la grosse veine est dilatée, soulevée, et en aucune manière déprimée par l'artère au moment où celle-ci lla croise. Cette apparence pouvait au début en imposer pour une image d'hypertension veineuse isolée: mais elle a été retrouvée dans les examens ultérieurs, renouvelés jusqu'à quatre mois après la période aiguë, et nous devons donc penser qu'il s'agit seulement d'un aspect normal d'origine congénitable. Plus intéressantes à noter sont de petites suffusions hémorragiques rétinienne.

Au huitième jour, la marche est devenue normale ;il existe quelques troubles d'irritabilité du caractère. Mais depuis le premier jour il persiste des secousses myocloniques des membres supérieurs prédominant toujours à droite. Le malade désire alors quitter l'hôpital.

Il entre le 19 mars à la clinique neurologique de l'Hôtel-Dieu (service du Professeur Roger), après avoir présenté chez lui une crise d'allure comitiale, avec clonisme prédominant au membre supérieur droit.

Au repos, les membres supérieurs, et tout particulièrement le droit, sont animés de brusques secousses myocloniques, entraînant soit de petits mouvements de flexion et d'extension des doigts, soit des mouvements plus amples de flexion de la

main et de l'avant-bras, avec torsion de tout le membre en dedans. Ces mouvements apparaissent à des intervalles rapprochés, mais peuvent être en partie freinés par l'action de la volonté. Prédominant nettement au membre supérieur droit; ils n'existent pas aux membres inférieurs; notons le réveil syncinétique des mouvements à droite par la mobilisation active du côté gauche.

Dans l'acte, apparaît un tremblement intentionnel déclenché surtout par le doigt au nez, ou par la préhension d'un objet, qui se fait avec hypermétrie et contracture à la fin de l'acte: la main se crispe et se cabre pour saisir un objet, et ne peut le lâcher qu'en se décontractant par saccades, ce qui empêche tout usage de la main droite.

L'étude des mouvements passifs révèle une hypertonie de type extrapyramidale prédominant à droite et à l'extrémité. Les réflexes tendineux sont vifs, mais plus à droite qu'à gauche. Il n'existe aucun trouble de la sensibilité tant subjective qu'objective le sens stéréognostique est conservé.

Il y a, au niveau du membre inférieur droit, un léger déficit pyramidal, avec contracture discrète, mais en tout cas sans clonus, ni Babinski, sans exagération des réflexes de posture, ni dysmétrie. La marche est rapide et normale; il n'y a pas de Romberg.

A la face, on note une atonie droite d'origine congénitale, vision et audition sont normales; au niveau du fond d'œil on retrouve le même aspect, mais les suffusions hémorragiques ont disparu. La P.A.R. est à 40.

Une semaine après, le malade, qui a été traité par des cachets associant les effets du gardénal à ceux de la scopolamine et du dature, est considérablement amélioré. Il a néanmoins fait une petite crise comitiale. Au repos, les mouvements anormaux ont disparu, permettant l'usage de la main pour manger, mais pas encore pour écrire. Dans l'acte, la dysmétrie persiste, mais sans empêcher de saisir un objet à la première tentative. Le nystagmus est toujours retrouvé.

Le 25 avril, après deux jours de céphalées et de nausées, le malade présente une crise avec phase clonique puis tonique, débutant par le membre supérieur droit, d'une durée de quatre minutes suivie d'une amnésie complète de la crise. Les

jours suivants les mouvements anormaux ont redoublé d'intensité, puis se sont à nouveau calmés.

Revu le 3 juin, Bl.... n'a plus eu de crise ; il continue cependant à présenter, mais moins fréquemment qu'auparavant, des mouvements anormaux du membre supérieur droit, surtout dans l'acte, gênant toujours la préhension d'un objet, l'empêchant de s'alimenter de la main droite.

La décontraction est difficile, et le malade signale une légère perte de l'équilibre, en particulier, dans les secousses ressenties sur les tramways. A certains moments il entendrait des bruits intracrâniens indéfinissables, l'espace de quelques secondes. Il n'a plus aucun trouble du caractère mais des angoisses nocturnes.

A l'examen, le serrement de la main se fait avec assez de force, mais l'effort est suivi d'une série de contractions spasmodiques du poignet qui persistent après lui. Le geste du doigt au nez est particulièrement spasmodique, celui des marionnettes s'effectue assez correctement, mais le coude reste collé au corps. L'hypertonie a à peu près complètement disparu ; il n'y a ni trouble sensitif, ni atrophie musculaire.

Aux membres inférieurs on retrouve le léger déficit pyramidal droit ; le nystagmus a au contraire disparu.

FORMES CLINIQUES

Suivant l'intensité de l'intoxication on distingue classiquement trois formes :

1° *Formes légères.* — Se résument en céphalées, quelques vertiges, tendance à la somnolence, démarche ébrieuse, tous phénomènes durant de quelques heures à quelques jours et disparaissant sans laisser de traces. A ces formes nous rattacherons les cas frustes qui sont certainement très fréquents mais les malades ne les signalent que s'ils sont ultérieurement atteints de troubles plus importants.

2° *Les formes d'intensité moyenne.* — Aboutissent en quelques heures à un état subcomateux entrecoupé de délire, de crises comitiales. Pendant quelques jours on observe des troubles nerveux alarmants : troubles de la vision pouvant aller jusqu'à l'amaurose ; troubles du langage ; des paralysies transitoires, des mouvements myocloniques. Tous les symptômes n'apparaissent d'ailleurs pas simultanément, mais par poussées subintrantes. Ils finissent par s'amender, le plus souvent, en quelques semaines.

3° *Les formes graves.* — Elles sont caractérisées par un état de mal comitial. Les symptômes sont d'emblée à leur maximum. L'évolution se fait rapidement vers la mort.

PREMIER GROUPE : CAS LEGERS

(Toutes les observations qui suivent ont été résumées)

1° *Observation publiée par Jaquet en 1901*

X travaille auprès d'un appareil distillant du Br CH_3 , un tube de caoutchouc se détache et X respire pendant un quart d'heure des vapeurs toxiques.

En sortant du local: lipothymie et amblyopie.

Le lendemain il se sent mieux, les troubles de la vue ont disparu; mais ils réapparaissent vers midi: diplopie, baisse considérable de la vision allant jusqu'à la cécité, dans la soirée.

Le sommeil apporte une sédation des symptômes; nouvelle réapparition dans la journée, avec démarche ébrieuse.

Le malade fait une cure en plein air et se trouve complètement rétabli en quinze jours.

2° Observation de Mazel et Jeanneret en 1921

Il s'agit d'une série de quatre intoxications survenues chez un contremaître d'usine, surveillant la fabrication de l'antipyrine.

La première fois il ressent, après inhalation de vapeurs, une faiblesse dans les jambes, de la somnolence, de l'anorexie mais pas de troubles de la vision. Disparition progressive des symptômes par un repos de trois semaines.

Deux ans plus tard, nouvelle intoxication, nettement plus sévère. Grande faiblesse, diplopie et nystagmus. Deux jours après, incohérence du langage, troubles de l'idéation.

Guérison en un mois.

Vingt ans plus tard, autre intoxication.

Mêmes symptômes, mais de plus hyperacousie: quand le malade roue une cigarette, quand il regarde le mouvement des feuilles d'un arbre, il a des tintements dans les oreilles.

Reprise du travail au bout d'un mois et demi.

3° Observation de MM. Duvoir, Fabre et Layani

M... travaillait depuis dix mois dans une fabrique d'extincteurs d'incendie; lorsque le 2 mars 1937 il reçoit sur le visage un jet de Br CH₃: perte de connaissance, puis vomissements répétés et démarche ébrieuse.

Le lendemain, il reprend son travail malgré la céphalée; le 6 mars il ne pouvait compter les pièces de monnaie de sa paye, signe que les ophtalmologistes considèrent comme caractéristique de l'amblyopie toxique.

Amélioration, puis guérison les jours suivants.

DEUXIEME GROUPE: CAS DE GRAVITE MOYENNE

Dans ce groupe nous avons en plus des symptômes précédents, diverses manifestations pathologiques qui témoignent d'une plus ample et plus profonde atteinte du système nerveux; par exemple des comas avec crises comitiales; des troubles moteurs, des troubles de la parole, toutefois ces cas se terminent par la guérison.

1° *Observation de Cade et Mazel, Lyon 1923*

C... est affecté à la distillation du bromure de méthyle dans une usine de la banlieue yonnaise.

Un jour il respire des vapeurs de $\text{CH}_3 \text{ Br}$ fuyant d'un joint.

Il en ressent un léger picotement nasal, sa démarche devient ébrieuse, il manque d'appétit et se plaint d'une violente céphalée occipitale. Le lendemain, soit 16 heures après l'inhalation du toxique, il voulut rouler une cigarette mais ses doigts malhabiles obéissaient mal à sa volonté. Voulant demander du feu à un passant il s'exprima en bredouillant, sa vue se troubla, ses jambes se dérochèrent et il tomba dans le coma.

Il fut transporté à l'hôpital. Voilà comment se résume son tableau clinique.

Conservation générale de la connaissance, mais obnubilation nette accompagnée tantôt de somnolence, tantôt de légère agitation; insomnie et cauchemars. Dysarthrie, chaque achoppement étant suivi d'une débacle verbale avec hésitations. Céphalée occipitale.

Parésie très accentuée des quatre membres (sans paralysie complète) plus marquée à gauche, la station debout est impossible.

Au niveau des membres inférieurs douleurs violentes, incoordination motrice, perte du sens musculaire.

Durant quelques jours obligation d'alimenter le malade à la cuillère.

Pas de troubles des sphincters. Réflexes rotuliens et achilléens un peu vifs; ni trépidation épileptoïde, ni clonus. Réflexe plantaire en flexion. Diminution de la sensibilité cutanée aux

membres supérieurs. Anesthésie presque complète des membres inférieurs.

Aux yeux: pupille, musculature et fond d'œil normal; se plaint de voir flou.

Ponction lombaire = Liquide eau de roche, coulant goutte à goutte. Pas d'éléments cellulaires — Albumine 0,25%.

Amélioration lente mais progressive, sort de l'hôpital deux mois après y être entré.

Séquelles: manifestations névropathiques accusées.

Appréciation médico-légale I.P.P. 16% à réviser.

2° Observation de A. Tietze, 1933

(Institut neurologique de Berlin)

P. T... aide au remplissage d'extincteurs d'incendie, peu après son entrée en fonction son entourage remarque qu'il parlait parfois comme un homme ivre. Le 15 février 1933 on remarqua tout à coup un tremblement continu de sa main droite.

Le lendemain graves crampes, tremblement et flexion extrême des deux bras, balbutiements, pas de morsure de la langue. Connaissance partiellement conservée.

Ces accès se répètent sept fois, avec aura et amnésie rétrograde.

A l'admission: langage traînant, parfois confus; la malade a du mal à concentrer ses pensées.

Les pupilles réagissent bien à la lumière et à la convergence, léger nystagmus.

L'examen neurologique montre de l'hypermétrie dans les épreuves du doigt au nez et du talon au genou. Signe de Romberg. Réflexes et sensibilité normaux.

Examen somatique négatif.

L'auteur a fait des recherches chronaxiques pour ce malade, il a obtenu des résultats intéressants et conseille qu'elle soit utilisée plus largement pour les accidents du travail de cette nature.

Observation du Pr. Balthazard et de MM. Turlais et Pélegrin

René Le G... employé dans une fabrique d'extincteurs d'incendie. Le robinet par lequel se dégageait le bromure de méthyle est resté ouvert à son insu.

Les premiers troubles dûs à l'intoxication ne se manifestent que quelques heures après: crise d'épilepsie Bravais-Jacksonienne, localisée au membre supérieur droit.

Pendant quatre jours le malade reste dans un coma entrecoupé d'accès convulsifs. Evolution favorable.

Observation de MM. Duvoir, Fabre et Layang

M. R..., 48 ans, remplit au bromure de méthyle des appareils extincteurs d'incendie.

Le 15 décembre 1936 il est pris de vertiges, de céphalée, d'anorexie et de vomissements, la démarche titubante, la parole difficile. Il vérifie son appareil et constate une fuite.

Les troubles de la parole s'accroissent les jours suivants jusqu'à l'aphasie complète.

Le 22 décembre les troubles visuels font leur apparition, brouillard devant les yeux, amblyopie puis amaurose.

Le 24 décembre: monoplégie brachiale gauche.

Un mois plus tard l'aphasie, l'amaurose, l'ataxie et la paralysie commencent à régresser.

Plus tard, guérison complète.

TROISIEME GROUPE: CAS GRAVES

Observation de Löeffler et Rutimeyer, en 1920

L. M..., travaillait depuis deux ans à la fabrication de CH₃ Br en plein air.

Vers la mi-novembre 1917, il est contraint de travailler dans un local fermé, il présente de l'abattement, de la diminution de l'appétit.

Ces symptômes disparaissent quand il retravaille en plein air. Mais il est obligé d'y revenir le 3 décembre, il déclara chez lui qu'il fallait retourner « à la chambre de mort ».

Le soir, M... se plaint de céphalée occipitale, pas d'appétit, contrairement à son habitude il a un sommeil profond pendant la nuit.

Le 5 il se plaint d'avoir des points noirs devant les yeux. Le 6 décembre il est pris de vertiges, alors qu'un manomètre laissait fuir du CH₃ Br.

Il se met à trembler, et tombe sans connaissance, avec des crises convulsives. On le conduit à l'hôpital en état de mal comitial.

Les convulsions cloniques font place à des convulsions toniques, contracture généralisée avec opistotonos. Les pupilles très dilatées ne réagissent pas, les réflexes cornéens et scléro-tiques sont abolis.

Pas de morsure de la langue, ni de mictions involontaires.

Pas de Babinski.

Examen général: R. A. S.

P. L. = Liquide légèrement rosé.

Le lendemain matin le malade expire dans le coma.

Autopsie = Pas de lésions viscérales susceptibles d'expliquer la mort. — Recherches toxicologiques négatives.

Observation de Röhrer, 1920

B..., 49 ans, avait réparé le 6 mars 1917, un tuyau d'un appareil régénérateur de CH₃ Br... Le lendemain seulement apparaissent les premiers troubles: fixité du regard, somnolence, l'après-midi il est pris de mouvements convulsifs dans le bras gauche, puis il perd connaissance.

Conduit à l'hôpital il fait des crises convulsives qui deviennent de plus en plus nombreuses et il ne tarde pas à mourir.

Autopsie = Aucune lésion importante. Odeur particulière de tous les organes et surtout du foie.

Les recherches du bromure et de ses dérivés sont restées négatives.

MM. Duvoir, Favre et Layany ont rapporté dans la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, deux observations semblables à la précédente.

D... et V..., après inhalation de Br CH₃ présentent des crises comitiales subintrantes et meurent rapidement dans le coma et l'asphyxie.

Notons qu'un autre ouvrier, travaillant avec les deux précédents, et placé dans les mêmes conditions, n'en ressentit aucun trouble.

SYNTHESE CLINIQUE

ETUDE CLINIQUE

Jaquet et Bing en allemand, Cade, Mazel et Bertin en français, donnèrent une description d'ensemble sur les symptômes et l'évolution de ces intoxications. Il nous a paru rationnel de grouper les symptômes en syndromes neurologiques; un même malade pouvant d'ailleurs fort bien associer deux syndromes différents, de manière fruste ou au contraire très franche.

1°) *Syndrome céréello-labyrinthique* : c'est certainement le plus fréquent.

Presque tous les auteurs signalent chez leurs malades des *vertiges* (Jaquet, Cade et Mazel, Bing, Tietze, etc.). Ils résument à eux seuls la symptomatologie des formes frustes. Ils s'accompagnent parfois de nausées, de vomissements et même de chutes (Duvoir, Bing).

La démarche ébrieuse, simulant l'ivresse alcoolique doit être considérée comme une démarche cérébelleuse.

L'ataxie, avec signe de Romberg est signalée par Bing, Tietze et Duvoir, mais les réflexes rotuliens et achilléens étant vifs on ne peut en faire un cas de pseudo-tabès et nous la rattacherons au syndrome cérébello-labyrinthique.

Mazel et Jeanneret, Tietze et nous-mêmes avons observé du *nystagmus*.

Tietze dans ses deux observations signale de l'hypermétrie, mais il ne parle pas d'adiadococinésie, ni de troubles du tonus de passivité.

Enfin la dysarthrie et le tremblement intentionnel complètent la série cérébelleuse.

Toutfois les voies et les centres labyrinthiques sont fréquemment touchés au cours des intoxications et il est difficile de rattacher avec grande certitude les symptômes précédemment décrits à un trouble cérébelleux plutôt que labyrinthique.

2°) *Syndrome pyramidal* = il est l'apanage dans les formes d'intensité moyenne ou grave.

a) *Les crises épileptiques* sont soit de type Bravais-Jacksonien (Röhrer, Turlee), soit généralisé (Morsier, Steimann, Duvoir).

Remarquons que Morsier et Steimann ont rapporté un cas où les crises comitiales après avoir débuté avec l'intoxication, ont persisté onze ans.

L'encéphalographie a montré une atrophie du cerveau.

b) *Les paralysies*. — Monoplégie brachiale gauche du type flasque avec diminution des réflexes tendineux à ce membre et cependant Babinski bilatéral (Duvoir).

Faiblesse du bras droit (Tietze).

Parésie des quatre membres (Bing, Cade et Mazel).

On n'a encore jamais décrit d'hémiplégie par intoxication au bromure de méthyle.

c) *L'aphasie*: complète a été observée par Duvoir, Fabre et Layany; à ce trouble moteur était associée une monoplégie brachiale gauche, sans que les auteurs aient fait mention de la gaucherie de leur malade.

On sait, en effet, que sauf chez les gauchers, l'aphasie s'accompagne de troubles moteurs à droites.

3°) *Syndrome opto-strié*. — Certains malades présentent des crises comitiales sans signes d'atteintes de la voie pyramidale (Löffler, Rudimeyer et nous-mêmes).

Les myoclonies de notre malade doivent être attribués à une atteinte des noyaux gris ou des noyaux rouges. Rappelons en effet leurs caractères :

Dès les premières heures de l'intoxication, B..., dans le coma, présente des mouvements anormaux des membres supérieurs, prédominant à droite.

Des secousses cloniques intenses symétriques, synchrones rythmées accompagnées de contracture et d'hypertonie.

Pas de signes pyramidaux.

Une fois sorti du coma, ces mouvements persistent mais peuvent être partiellement freinés par la volonté ; ils sont réveillés par la mobilisation du membre supérieur du côté opposé.

L'hypertonie. — L'étude des mouvements passifs et actifs montrait chez notre malade une hypertonie extra-pyramidale qui, jointe à la dymétrie et l'hypermétrie, simulerait le tableau clinique de la pseudo-clérose de Westphal-Strumpel.

4°) *Troubles visuels.* — Des troubles visuels divers peuvent être causés par l'intoxication bromuro-méthylque.

a) *L'amblyopie* : les lettres paraissent brouillées (Jaquet), la vue est trouble (Morsier et Seinmann). Ces troubles retiennent sur l'écriture qui devient de plus en plus illisible chez un ouvrier faisant en même temps fonction de comptable.

b) *Amaurose.* — Elle fait parfois suite à l'amblyopie. Mais elle est transitoire (Jaquet).

c) *Dischromatopsie* pour le vert chez un malade de Duvoir.

d) *Diplopie* mentionnée par Cade et Mazel.

e) *Parésie* de l'accommodation.

f) *Le fond d'œil* est en général normal. Mais Steigert et nous-mêmes avons observé de petites suffusions hémorragiques sans hypertension de l'artère de la rétine.

5°) *Troubles psychiques.* — Il fallait s'attendre à ce qu'une atteinte aussi diffuse et importante des centres nerveux s'accompagne de troubles psychiques. En effet, s'ils manquent dans les formes légères, ils sont des plus fréquents dans les formes d'intensité moyenne.

Nous avons déjà signalé le *coma* et le *subcoma* dans de nombreuses observations.

Duvoir rapporte qu'un de ses malades « s'est endormi dans l'autobus ». La tendance à la somnolence et aux états dépressifs peut être suivie de période d'agitation et de délire (Tietze).

Les troubles psychiques furent si intenses qu'ils nécessitèrent le transfert, chez un malade de Steigert, dans un asile d'aliénés; heureusement cet état confusionnel avec désorientation dans le temps et l'espace, les hallucinations ne furent pas de longue durée.

De Morsier et Steinmann rapportent un autre cas avec état confusionnel, mais sans hallucinations.

De ces troubles, nous rapprocherons ceux du langage: incohérence, achoppements, hilarité anormale (Mazel et Jeanneret).

Enfin des troubles psychiques, plutôt légers, peuvent persister à titre de *séquelles*.

Perte de mémoire ;

Fatigabilité intellectuelle au travail ;

Trouble du caractère (cas personnel) ;

Signalons la simulation chez des assurés sociaux.

6°) *Troubles sensitifs* :

A part la céphalée du début, qui est constante, plus ou moins marquée, les troubles sensitifs passent au second plan.

Le malade de Turlee avait comme aura des fourmillements, puis une violente douleur.

Jeanneret, dans sa thèse, rapporte l'observation d'un malade de Cade et Mazel qui souffre de douleurs violentes dans les deux membres inférieurs, l'examen montre le phénomène paradoxal de l'anesthésie à la piqure et une hypoesthésie aux membres supérieurs.

L'auteur conclut qu'il devait s'agir d'une polynévrite toxique ; toutefois, à ce diagnostic on peut objecter l'état des réflexes qui étaient vifs.

Enfin un malade de Duvoir avait avec sa paralysie une abolition des sensibilités superficielles (tact et chaleur) et profondes (abolition du sens stéréognostique).

Diagnostic : On conçoit facilement qu'en présence d'une symptomatologie aussi variée les troubles seraient difficilement rapportés à leur vraie cause: l'intoxication, si on n'était pas orienté par l'anamnèse du malade.

Divers auteurs se sont efforcés de déceler le toxique: dans le sang, les urines, ou dans les viscères; leurs recherches n'ont pas donné de résultat. Cela tient à la grande volatilité du produit qui s'élimine rapidement; on ne pourrait le retrouver que si la dose absorbée est massive, la mort rapide, les recherches immédiates.

Toutefois. M. Kohn-Abrest expérimentant sur des lapins a pu mettre en évidence le brome à l'aide d'un appareil spécialement conçu pour ces recherches. (Voir Ogier et Kohn-Abrest: *Traité de chimie toxicologique*).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les résultats donnés par quelques autopsies sont assez variables; alors que certains auteurs ne trouvaient rien qui puissent expliquer la mort, d'autres constatèrent des lésions d'un grand intérêt, et sur lesquelles on a pu fonder une théorie pathogénique.

Löffler et Rutimeyer n'ont pas trouvé de lésions macroscopiques pouvant expliquer la mort.

Röhrer conclut dans son observation: « des examens histologiques montrèrent des lésions en faveur d'une intoxication par un poison gazeux ».

Cade et Mazel supposent qu'il existe des lésions hémorragiques dans la substance nerveuse, du moins dans les cas graves.

Le Professeur Balthazard constate (pour un cas de Duvoir) macroscopiquement: « Que les poumons sont fortement congestionnés, avec un œdème discret et sans infarctus.

« Le foie montre des signes de congestion, sans dégénérescence graisseuse ».

Plus concluant encore est le deuxième cas du Professeur Balthazard où dominaient « *l'intensité du processus congestif et la prédominance remarquable des dilatations vasculaires* ».

Congestion des poumons entraînant une rupture des alvéoles et des modifications des bronches ;

Congestion du foie avec destruction des travées hépatiques et modifications cellulaires; nécrose de la majorité des tubes droits du rein; hyperhémie des vaisseaux cérébraux et piémériens.

Dans notre cas, comme celui de Steigert, les petites suffusions hémorragiques rétinienne traduisent sur le vivant la vaso-dilatation constamment retrouvée à l'autopsie.

Des recherches expérimentales entreprises sur des animaux ont donné des lésions semblables.

Merzbach intoxique des chiens, placés sous cage vitrée, avec des doses variables de $\text{CH}_3 \text{ Br}$.

Ces animaux présentent de la salivation, de la dyspnée et meurent rapidement asphyxiés.

L'autopsie montre de l'œdème pulmonaire, des bronches et une trachée remplies de liquide mousseux.

Kohn-Abrest opère sur des cobayes et constate que $\text{CH}_3 \text{ Br}$ est très toxique pour ces animaux, et que même la dose de 10 mmgr. par litre, soit une concentration volumétrique de

1

— est mortelle.

400

L'autopsie montre une congestion généralisée de tous les viscères.

En 1934, Beyne et Goett expérimentèrent sur des animaux et arrivent aux conclusions suivantes :

1°) Le seuil d'intoxication est variable suivant l'espèce animale.

Le chien est plus sensible que le cobaye et celui-ci plus que le lapin.

2°) Pour le chien, les doses toxiques sont vraisemblablement les mêmes que pour l'homme.

Soit : mort rapide au taux de 19 mmgr. par litre ;

Mort en quelques heures au taux de 10 mmgr. par litre ;

Intoxication avec survie au taux de 6 mmgr. par litre.

Chez tous ces animaux la mort se fait par œdème suraigü du poumon et asystolie.

Remarquons que les symptômes provoqués chez les animaux sont surtout pulmonaires: dyspnée, œdème aigü du poumon, asphyxie; alors que chez l'homme ils sont nerveux: convulsions, coma, etc...

Une fois de plus on voit qu'il ne faut pas assimiler l'homme à un grand cobaye.

PATHOGENIE

La grande richesse du tissu nerveux en lipoides pourrait expliquer l'affinité spéciale du $\text{CH}_3 \text{ Br}$ pour les centres nerveux et la facilité avec laquelle il localise son action.

Jaquet prétend que $\text{CH}_3 \text{ Br}$ n'a pas seulement une action inhibitrice sur le cerveau, mais qu'il est capable d'occasionner des lésions anatomiques du système nerveux central.

Röhrer émet l'hypothèse que tout l'organisme serait perturbé: et que les centres nerveux ne sont touchés que secondairement par les toxines cellulaires.

Jeanneret se demande, à propos des troubles oculaires, si le toxique agit directement sur la rétine, ou bien sur les centres nerveux.

On s'est aussi demandé quel était le radical le plus toxique et cause des troubles: le brome ou le méthyle.

Les auteurs qui attribuent au brome le rôle prépondérant invoquent l'analogie des symptômes entre l'intoxication par le $\text{CH}_3 \text{ Br}$ et celle par le bromoforme, les bromures alcalins, le bromure d'éthyle.

Rappelons également que de nombreux composés du brome: bromure de benzyle, bromure de xilyle, bromacétone, cyanure de bromobenzyle ont été utilisés comme gaz de combat.

Toutefois le brome pur donne surtout des phénomènes d'irritation des muqueuses des voies respiratoires supérieures. Nous croyons que c'est surtout le radical CH_3 qui est responsable des troubles.

Jaquet rappelle que l'intoxication par l'alcool méthylique occasionne des troubles oculaires similaire à celle par $\text{CH}_3 \text{ Br}$.

Enfin pour Zangger les impuretés du produit (alcool méthylique, acétone, bromures alcalins) seraient les principaux responsables des accidents toxiques.

Duvoir, Fabre et Layany pensent que le $\text{CH}_3 \text{ Br}$ détermine une inhibition des centres même de la vaso-motricité. Cette atteinte se traduit par une vaso-dilatation des éléments capillaro-veinulaires. En effet, le début relativement rapide des accidents, l'allure aiguë et fluxionnaire, la résolution ad integrum dans les cas favorables, sont en faveur d'un processus vasculaire, d'une crise vaso-motrice.

Ces auteurs comparent ces troubles à l'apoplexie séreuse de Milian, aux crises nitritoïdes lors de l'injection de novarsénobenzols.

Les vérifications anatomiques montrent en effet que le cerveau est congestionné, les poumons gorgés de sang et d'œdème, l'état fluxionnaire du foie et des reins.

Il est en tout cas un fait très important, sur lequel tous les auteurs sont d'accord, c'est *le facteur individuel*.

Roth a observé qu'un certain nombre d'ouvriers placés exactement dans les mêmes conditions de travail sont atteints avec une intensité et une durée très différente; d'autres ne présentent même aucun signe d'intoxication.

Diethelm, Zangger ont observé également l'importance du facteur personnel.

Duvoir, Fabre et Layany rapportent également que sur trois ouvriers travaillant au remplissage d'appareils extincteurs deux sont morts et le troisième n'a pas ressenti le moindre trouble.

Enfin, rappelons que notre malade Bl... effectuait son travail en présence de son patron et d'une autre personne qui ne présentèrent qu'une céphalée passagère.

On a fait remarquer que les intoxications répétées coïncident quelquefois avec un rhume ou une catarrhe chronique, et l'on peut se demander si cette irritation passagère des muqueuses n'a pas favorisé l'absorption du toxique en diminuant le degré de résistance des voies respiratoires; ou bien

si le sens de l'odorat fortement émoussé n'a pu en avoir un rôle en empêchant l'ouvrier de se rendre compte de l'existence d'une fuite et d'y remédier.

LEGISLATION

En France, l'intoxication par le CH_3Br n'est pas comprise sur la liste du 16 novembre 1929 qui oblige à la déclaration des maladies professionnelles. Mais, la plupart des accidents ayant une forme aiguë peuvent être considérés comme des accidents de travail, et dans ces conditions donne droit à réparation.

La déclaration est obligatoire en Suisse et en Hollande.

TRAITEMENT

Il doit tout d'abord être *prophylactique*.

Veiller à l'étanchéité des appareils ; se rappeler que le Br CH₃ attaque et perfore à la longue les conduites. Arrêter la distillation en cas de rupture.

La manipulation doit se faire de préférence en plein air.

Dans l'observation de Löffler et Rutimeyer les troubles réapparaissent chaque fois que le travail se faisait en salle et disparaissaient dans la cour.

Certaines usines ont d'ailleurs l'excellent usage d'affecter à des travaux en plein air les ouvriers convalescents d'intoxication par inhalation. Dans les locaux fermés on exigera une bonne ventilation avec un système d'aspiration et de renouvellement d'air.

Le Br CH₃ doit être constamment maintenu à basse température pour éviter l'évaporation.

Traitement étiologique. — Il faut avoir à portée de la main des masques à oxygène. Duvoir a essayé, sans succès d'ailleurs, l'*adrénaline* pour parer à la crise de vaso-dilatation.

Dans la majorité des cas le traitement a été symptomatique : calmants du système nerveux, antispasmodiques ; injection d'oxygène, d'huile camphrée, de caféine.

CONCLUSION

1°) Les vapeurs du bromure de méthyle sont toxiques au taux de 10 mmgr. par litre d'air environ.

Le seuil de l'intoxication est variable suivant les individus.

2°) Cliniquement on observe une atteinte nerveuse diffuse : céphalée, troubles de la marche, tremblement, myoclonie, convulsions, coma, troubles psychiques, troubles de la vision.

3°) L'évolution se fait par poussées, souvent après une période de latence. La guérison est fréquente et, en général, complète.

4°) Parmi les séquelles on a signalé soit un déficit mental, soit une épilepsie chronique.

5°) Dans les cas mortels, l'autopsie révèle souvent une congestion intense de divers organes et notamment du cerveau et des poumons.

6°) Dans l'industrie, l'intoxication par le Br CH_3 constitue un accident de travail et donne droit au demi salaire pour la période d'incapacité temporaire et à l'octroi éventuel d'une incapacité définitive.

Vu et approuvé :

Le Doyen,
CORNIL..

Vu et approuvé :

Professeur ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Aix, le 18 Novembre 1941

Le Recteur,

BIBLIOGRAPHIE

- BACHEM. — Arch. fur exper. patho. 122-69 (1927).
- ADLER. — *Zentralblatt Gewerbehygiène* 1927 (p. 101).
- BEYNE ET GOETT. — Toxicité de certains appareils extincteurs d'incendie et précaution qu'ils comportent dans leur emploi. (*Arch. de médecine et pharmacie navales*, octobre-décembre 1934).
- BING. — Empoisonnement par le Br CH₃ (*Schweizerische Rundschau für Medezin*, 1910).
- CADE ET MAZEL. — Intoxication par le Br CH₃ (*Bull. Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* n° 17, 1923).
- CAROZZI. — Article bromure de méthyle de l'hygiène du travail. P. 380, Edition 1930 (*Bureau International du Travail, Genève*).
- DRESER. — Zur Pharmakologie des bromethyls (*arch. f. esp. Path. ind. Pharm.* 1895).
- DUVOIR - FABRE ET LAYANY. — Intoxication par le Br CH₃ (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, décembre 1930).
- FLEURY ET ZERNICK. — Schädliche G. (*Berlin, Spinger*, 1931).
- FLORET. — Brométhylvergiftung (*Zentralblatt Gewer* 1915. P. 146).
- GOLDSCHMIDT ET KUH. — Brométhylvergiftung (*Berlin* 1924).
- JAQUET. — Empoisonnement par le Br CH₃ (*arch. für Klinische Medizin*, 1901. P. 370).
- JEANNERET. — Les intoxications par le Br CH₃ dans l'industrie (*thèse de Lyon*, 1921).
- JENDRITZA. — Ein fall von bromathyl intoxication (*Thérap. Monak.* 1892).

JOACHINOUGH. — Biochem 1925.

KOHN-ABREST. — Rapport pour l'aéronautique sur les toxicités comparées du bromure de méthyle et du tétrachlorure de carbone, 1930. Article dans le vade-mecum de l'hygiéniste du travail. (*Bureau International du Travail, Genève*).

LOFFLER ET RUTIMEYER. — Empoisonnement par le Br CH₃ (*Vierteljahrschrift für Gerichtliche Medizin Jahrgang*, 1920).

MERZBACH (L.). — Zeitschrift für die gesamte expér. Medizin, 1928, page 283).

MORSIER (DE) ET STEINMANN. — Epilepsie chronique consécutive à l'intoxication par le Br CH₃. (*Revue des accidents de travail et des maladies professionnelles*, 1936. P. 149).

ROGER, GASTON, HAWTHORN ET PIÉRON. — Syndrome strié à type de myoclonie et de tremblement intentionnel. (*Marseille-Médical* 15 septembre 1941. P. 576).

ROGER ET HAWTHORN. — L'intoxication par le Br CH₃. (*Presse médicale*, 25 octobre 1941).

ROHRER. — Über brométhylvergiftung (*Viert. für Gerichtliche Medizin Jahrgang*, 1920).

SCHULLER. — Intoxication par le Br CH₃. (*Verh. für öffentl Gesundheitspflege*, 1899).

STEIGER. — Intoxication par le Br CH₃. (*Munchner med Wochenschrift*, 1918).

TIETZE (A.). — Klinische Beobachtungen zur methylbromid.

BERTIN. — Intoxication par le Br CH₃. (*Thès Paris*, 1937).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
